

Lässt sich Immunität nach Impfung messen?

Kein Tag vergeht, ohne dass wir mit einer Vielzahl von klinischen Studien zum SARS-CoV-2 bzw. COVID-19 konfrontiert werden. Vor dem Hintergrund des deutschlandweiten Impfbeginns (12/2020) ist es somit von Interesse, ab wann, wie gut und wie lange nach einer Impfung eine Immunität gegen SARS-CoV-2 anhält. Zudem stellt sich die Frage, wann man sich nach überstandener COVID-19 impfen lassen sollte?

Nach Ausbruch der Pandemie mit SARS-CoV-2 Ende 2019 hat es nicht einmal ein Jahr gedauert, bis eine Impfung gegen jenes Coronavirus verfügbar ist. Gemessen an anderen Impfantwicklungen ist dies eine bewundernswerte Leistung aller daran beteiligten Institutionen. Auch wenn der Realisierung durch die Komplexität der Massenproduktion und deren Impfverteilung eine gewisse Trägheit nicht abzusprechen ist, sind derzeit 3 Impfstoffe in Deutschland verfügbar (Stand 23.2.2021).

1. BNT162b2 (BioNTech/Pfizer)
2. mRNA-1273 (Moderna)
3. ChAdOx1-nCoV2019 (AZD1222) (AstraZeneca)

In näherer Zukunft sind auch Zulassungen der Impfstoffe von CureVac sowie von Johnson & Johnson zu erwarten. Die Wirkungen der bislang 3 in Deutschland zugelassenen Vakzinen übertrafen die initialen Erwartungen (>50%) und liegen zwischen 70-90% (1-3). Studiendesign, Einschlusskriterien, Altersstruktur, kontinentale als auch ethnische Unterschiede lassen die Studienergebnisse nicht singularär auf die prozentualen Wirksamkeitsunterschiede reduzieren. Weltweit sind aktuell 44 Impfstoffkandidaten in klinischen Phasen und 151 in präklinischer Entwicklung (4).

Randomisierte Studien (RCT: randomized controlled trials) bemessen die Impfeffektivität nach der Abnahme, der Schwere oder Dauer der Infektion. Harte Endpunkte in den Zulassungsstudien der obigen 3 Impfstoffe waren die Verhinderung mittelschwerer und schwerer COVID-19-Verläufe. Nach jeweils 2 Impfungen aller 3 Kandidaten kam es in der Verumgruppe trotz unterschiedlicher Impfansprechraten zu keinem mittelschwerer oder schwerer COVID-19-Verlauf. Kein Proband in der Verumgruppe verstarb an den Folgen von COVID-19.

Surrogatparameter für eine nachgewiesene Immunität können Antikörper gegen SARS-CoV-2 der Gruppe IgG darstellen. Kommerzielle Tests zeigen durch Optimierung der ELISA-Testverfahren eine zunehmend gute Korrelation zu neutralisierenden Antikörpern. Bislang

kann jedoch kein Titer definiert werden, ab der eine Immunität zuverlässig nachgewiesen werden kann. Auch wenn nicht alle Patienten nach überstandener COVID-19 detektierbare SARS-CoV-2-IgG aufweisen, sind diese nicht zwangsläufig erneut ansteckbar, da die zelluläre Immunität ebenfalls evident ist. Diese T-Zell-Antwort lässt sich laboranalytisch jedoch nur unzureichend messen.

Am 19.2.2021 erschien eine Wirksamkeitsstudie nach Impfung mit dem derzeit viel diskutierten Impfstoff ChAdOx1-nCoV2019 (AZD1222) von AstraZeneca (5). Im Beobachtungszeitraum (ab Tag 22 nach der ersten Impfung über 6 Monate) musste kein Proband wegen COVID-19 hospitalisiert werden. Die Effektivität nach der ersten Impfung, die sich in der Modellanalyse anhand SARS-CoV-2-IgG messen ließ, wurde in dem Zeitraum Tag 22-90 mit 76% berechnet. Immunitäts- und Antikörperbindungsanalysen zeigen nach einer Verdopplung des Impfintervalls von 6 auf 12 Wochen eine doppelt so hohe Antikörperkonzentration. Korreliert man die Impftiter (anti-spike-SARS-CoV-2-IgG) gegen die Impfeffektivität (d.h. SARS-CoV-2-PCR-negativ und keine COVID-19-Symptome) zeigt sich mit zunehmenden Impfdosis-Intervall (4-6, 6-9, 9-12 und 12 Wochen zwischen 1. und 2. Impfung) eine lineare Beziehung mit der höchsten Impfeffektivität von 81.3% nach 12 Wochen und 55.1% nach 4-6 Wochen (Abb.1.). Eine Antikörperbestimmung (Serum) zur Immunitätsüberprüfung mit den derzeit kommerziellen Immunoassays (ELISA) auf SARS-CoV-2-IgG sollte frühestens nach 3 Wochen erfolgen.

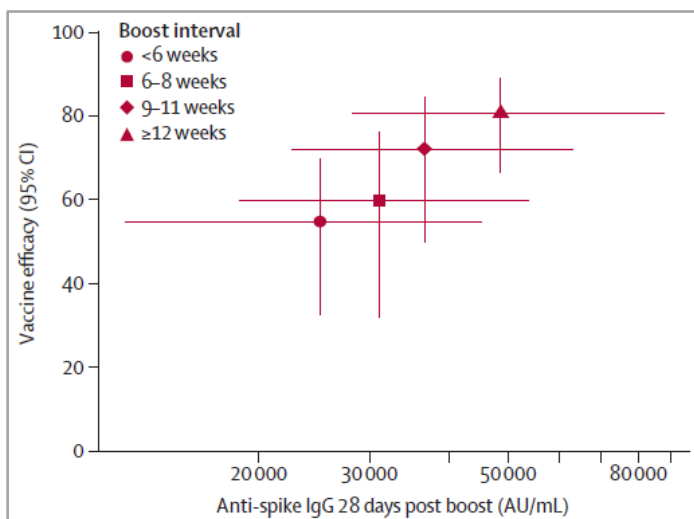


Abb.1.: Verhältnis zwischen bindenden als auch neutralisierenden Antikörpern 28 Tage nach der 2. Impfdosis und der Impfeffektivität gegen symptomatischer COVID-19 nach Impfung mit ChAdOx1-nCoV2019 (AZD1222) von AstraZeneca (5)

Derzeit sind für Geimpfte noch keine serologischen Titer, die als Surrogatmarker für eine bestehende Immunität geeignet wären, beschrieben, sodass kein Schwellenwert angegeben werden kann, ab dem ein sicherer Schutz angenommen werden könnte. Zudem wird unabhängig vom Vorhandensein von Antikörpern (B-Zell-Antwort) nach einer Impfung eine zelluläre Immunität (T-Zellantwort) aufgebaut, welche sich nicht quantifizieren lässt. Der Verlauf bleibt abzuwarten.

Eine Studie an 415 Patienten zeigte im Zeitraum von April bis Juni 2020, also vor Impfbeginns, dass 1.2% inapparent mit SARS-CoV-2 Kontakt hatten (entspricht der Dunkelziffer) (6). Die SARS-CoV-2-IgG-Titer waren in der Vergleichsgruppe von Patienten mit PCR-positiver COVID-19 2.6-fach so hoch als die in der inapparenten Gruppe (Abb.2). Inwiefern sich die Titer der Geimpften von denen nach COVID-19 unterscheiden bleibt Aufgabe der nächsten Monate.

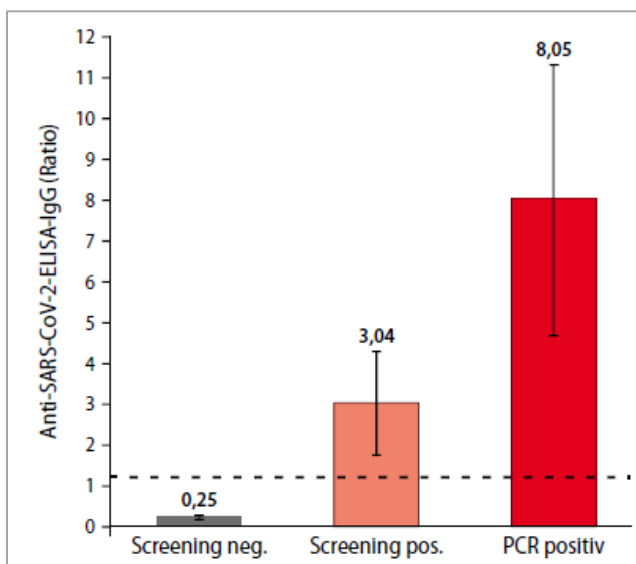


Abb.2: Patienten mit inapparentem Kontakt mit SARS-CoV-2 oder COVID-19. Positiv wurde bei einer Ratio 1,1 definiert (gestrichelte Linie). Als Vergleichsgruppe der positiv getesteten Patienten dienten SARS-CoV-2-PCR-Patienten mit COVID-19, deren anti-SARS-CoV-2-ELISA-IgG signifikant höher als die Screening-positiv-Getesteten lagen ($p = 0,002$) (6).

Aufgrund weiterer Daten zur Immunität sollten sich Patienten nach überstandener COVID-19 auch unter Berücksichtigung des derzeitigen Impfstoffmangels und der Impfpriorisierung nach Ansicht der STIKO und des RKI erst nach etwa 6 Monaten impfen lassen.

Literatur

1. Pollack FP et al., Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10.
2. Baden LR et al., Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):403-416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. Epub 2020 Dec 30.
3. Ramasamy MN et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2021 Dec 19;396(10267):1979-1993. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32466-1. Epub 2020 Nov 19.
4. WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Geneva: World Health Organization, 2020
5. Voysey M et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021 Jan 9;397(10269):99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1. Epub 2020 Dec 8.
6. Herrmann, B.L. The prevalence rate of anti-SARS-CoV-2-IgG is 1.2% – Screening in asymptomatic outpatients in Germany (Northrhine-Westfalia). *MMW – Fortschritte der Medizin* 162, 44–46 (2020)

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. B.L. Herrmann

Endokrinologie///Diabetologie///Osteologie

Innere Medizin - Labormedizin

Facharztpraxis und Labor

Springorumallee 2

D- 44795 Bochum, Germany

Phone +49-234-978-343-31

Fax +49-234-978-343-36

www.endo-bochum.de

herrmann@endo-bochum.de

www.labor-bochum.com